

50

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl.:

A 61 k, 27/00

aus LC - an der

10/660 729 F  
01-21-05

52

Deutsche Kl.: 30 h, 2/36

10

11

20

22

43

# Offenlegungsschrift 2 339 342

Aktenzeichen: P 23 39 342.2

Anmeldetag: 3. August 1973

Offenlegungstag: 21. Februar 1974

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 7. August 1972

33

Land: Israel

31

Aktenzeichen: 40064

64

Bezeichnung: Präparat zur Augenbehandlung mit mydriatischer und/oder lokalanästhetischer Wirkung

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Sokolovsky, Mordechai, Tel-Aviv; Maayani, Saul, Givatayim (Israel)

Vertreter gem. §16 PatG: Lotterhos, H. W., Dr.-Ing., Patentanwalt, 6000 Frankfurt

72

Als Erfinder benannt: Erfinder sind die Anmelder

DI 2 339 342

ORIGINAL INSPECTED

# PATENTANWALT DR.-ING. LOTTERHOS

6000 FRANKFURT (MAIN)  
ANNASTRASSE 19  
FERNSPRECHER: (0611) 555061  
TELEGRAMME: LOMOSAPATENT  
LANDESZENTRALBANK 500 07149  
POSTSCHECK-KONTO IFM. 1667

2339342

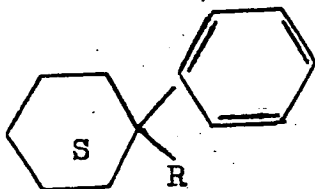
FRANKFURT (MAIN), 31. Juli 1973  
III/K1

Mordechai Sokolovsky, 10 Rav Ashi St., Tel-Aviv, Israel.  
Saul Maayani, 7 Hahistadruth St., Givatayim, Israel.

Präparat zur Augenbehandlung mit mydriatischer und/oder  
lokanalanästhetischer Wirkung.

Die Erfindung betrifft ein mydriatisch und/oder lokalan-  
ästhetisch wirkendes Mittel zur Augenbehandlung. Dieses  
enthält erfindungsgemäss Phencyclidin, bzw. Derivate oder  
Analoge desselben als aktiven Wirkstoff. Die Erfindung be-  
trifft ferner mydriatisch wirkende ophthalmologisch wirkende  
Präparate, bei denen die Wirkung schnell einsetzt und von  
relativ kurzer Dauer ist. Die neuen Mittel sind auch vorteil-  
haft als Antagonisten gegen die miotische Wirkung gewisser  
Verbindungen, wie Organophosphorverbindungen u. dgl..

Aus der britischen Patentschrift 836 083 sind heterocyclische  
Aminverbindungen der allgemeinen Formel

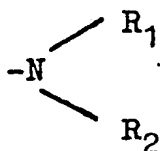


bekannt, in der R eine Pyrrolidin-, Piperidin oder Hexamethylen-  
iminingruppe bedeutet. Es ist auch bekannt, dass Verbindungen  
dieses Typs bei Mensch und Tier eine depressive Wirkung auf  
das Zentralnervensystem ausüben. Es sind an sich anästhetische

409808/1147

Mittel, die als Hilfsmittel in der Anästhesie verwendbar sind.

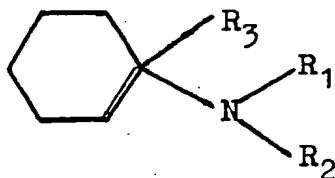
Aus der US-Patentschrift 3 097 136 sind Verbindungen der oben angegebenen allgemeinen Formel bekannt, in der R gleich



ist, wobei  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoff oder Alkylgruppen sind oder zusammen einen Polymethylenrest mit 4 bis 6 C-Atomen bedeuten. Auch diese Verbindungen üben eine depressivartige Wirkung auf das Zentralnervensystem aus.

Eine Verbindung der obigen allgemeinen Formel, in der R eine Piperidingruppe ist, kennt man unter der Bezeichnung Phencyclidin. Sie wurde einige Zeit in intravenöser Anwendung als Anästhetikum verwendet. Wegen verschiedener unerwünschter Nebenwirkungen wurde der Gebrauch jedoch eingeschränkt.

Gegenstand der Erfindung sind ophthalmologische Präparate, insbesondere Lösungen, die als aktiven Bestandteil Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel enthalten.



In dieser Formel bedeuten:

$R_1$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit bis zu 4 C-Atomen,

$R_2$  eine Alkylgruppe mit bis zu 4 C-Atomen  
oder die Gesamtgruppe  $NR_1R_2$  ist eine Piperidin-, Pyrrolidin- oder Hexamethyleniminingruppe,

$R_3$  eine Phenyl-, Thienyl-, Allyl-, Vinyl-, Acetylenyl oder p-Tolylgruppe.

Ebenfalls sind pharmazeutisch statthafte Salze dieser Verbindungen verwendbar.

Die ophthalmologischen Präparate gemäss der Erfindung enthalten etwa 0,02 bis 2,0 Gew.-% der obigen Verbindungen gegebenenfalls zusammen mit zweckmässigen Hilfsstoffen und weiteren Komponenten zur Einstellung des pH-Wertes u. dgl..

Die Verbindungen bzw. Präparate gemäss der Erfindung üben auch eine gewisse lokalanästhetische Wirkung auf die mit ihnen in Berührung gebrachte Teile des Auges aus. Die Intensität dieses Effekts ist abhängig von dem spezifischen Derivat und von der angewendeten Menge. Die Kombination von mydriatischer und lokalanästhetischer Wirkung ist für verschiedene Zwecke vorteilhaft, insbesondere da man anstelle von zwei Präparaten nur ein Präparat zu verabreichen braucht, um beide Wirkungen zu erzielen.

Die mydriatische Wirkung setzt sehr schnell ein und die maximale Wirkung wird mit einigen Präparaten bereits innerhalb drei Minuten erreicht.

Die Herstellung der Verbindungen kann nach aus der Literatur und den oben angeführten Patentschriften bekannten Methoden erfolgen.

Zur Herstellung der oben definierten aktiven Piperidinverbindungen kann man 1-Piperidinocyclohexancarbonitril mit einem Grignard-Alkylhalogenid der Formel  $RMgX$  umsetzen. 1-(1-Phenylcyclohexyl)-piperidin erhält man nach der Vorschrift der britischen Patentschrift 836 083. Verbindungen der obigen Formel, in der  $R_1$  gleich H,  $R_2$  gleich niederes Alkyl und  $R_3$  gleich Phenyl ist, lassen sich nach dem von Kalir et al in J. Med. Chem. 12/1969 S. 473 beschriebenen Verfahren herstellen. Für Verbindungen, in denen  $R_1$  und  $R_2$  Alkylgruppen sind, ist das Verfahren von Maddox et al aus J. Med. Chem. 8/1965 S. 230 anwendbar.

ORIGINAL INSPECTED

409808/1147

-4-  
4

Zur weiteren Erläuterung der Erfindung folgen einige Ausführungsbeispiele.

### Beispiel 1

Herstellung von 1-(1-Phenylcyclohexyl)-piperidin.

Zu einer unter Rückfluss gehaltenen Lösung von Phenylmagnesiumbromid, die aus 1,094 kg Magnesiumspänen und 7,065 kg Brombenzol in 22,4 l Aether hergestellt war, wurden 3,46 kg 1-Piperidinocyclohexancarbonitril, gelöst in 9 l Benzol unter Rühren zugegeben. Nachdem die Zugabe, etwa nach einer halben Stunde beendet war, liess man das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Dann wurde der Aether abdestilliert und der Rückstand nach Abkühlung mit 25,5 l 2 n Bromwasserstoffsäure versetzt. Nach Zugabe von 20 l Aether liess man das Gemisch etwa 16 Stunden bei 0°C stehen. Das entstandene kristalline 1-(1-Phenylcyclohexyl)-piperidin-hydrobromid wurde abgetrennt und in 4 l 3 n Bromwasserstoffsäure suspendiert. Nach Kühlung auf 10°C wurde das kristalline 1-(1-Phenylcyclohexyl)-piperidin-hydrobromid abgetrennt, es hatte einen Schmelzpunkt von 214 bis 218°C. Eine weitere Reinigung kann durch Umkristallisieren aus einem Gemisch von Methanol und Aether erfolgen.

4,2 kg 1-(1-Phenylcyclohexyl)-piperidin-hydrobromid wurden in Wasser bei 60°C aufgeschlämmt und dann mit einer Lösung von 770 g Natriumhydroxid in 5 l Wasser behandelt. Unter Rühren wurden 16 l Benzol und darauf 300 g Kieselgur zugegeben. Nach Filtrierung wurde die organische Schicht abgetrennt. Die wässrige Schicht wurde mit insgesamt 8 l Benzol extrahiert. Der Benzolextrakt wurde mit der vorher abgetrennten organischen Phase vereinigt. Dann wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, mit Holzkohle gereinigt und filtriert. Anschliessend wurde der grösste Teil des Lösungsmittels im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 2 l Methanol behandelt. Das Gemisch blieb etwa 16 Stunden stehen, worauf das kristalline 1-(1-Phenylcyclohexyl)-piperidin abgetrennt wurde. Der Schmelzpunkt betrug

46 bis 46,5°C.

5

2,3 kg 1-(1-Phenylcyclohexyl)-piperidin wurden in 3,45 l eines Gemisches aus 1/3 Benzol und 2/3 wasserfreiem Aether gelöst. Diese Lösung wurde mit trockenem HCl-Gas gesättigt. Nach Abkühlung wurde das kristalline 1-(1-Phenylcyclohexyl)-piperidin-hydrochlorid abgetrennt und mit wasserfreiem Aether gewaschen. Der Schmelzpunkt betrug 243 bis 244°C.

### Beispiel 2

Herstellung von 1-(1-p-Tolylcyclohexyl)-piperidin.

Unter ständigem Rühren wurden 43 g Piperidin tropfenweise bei 0°C in eine Lösung von 42 ml konzentrierter Salzsäure in 100 ml Wasser eingetragen. Nach beendeter Zugabe wurde mittels wässriger Salzsäure der pH-Wert auf 3,0 eingestellt. Dann wurden 50 g Cyclohexanon und darauf 27 g Natriumcyanid, gelöst in 150 ml Wasser zugefügt. Während der Zugabe und noch weitere 2 Stunden wurde die Lösung gerührt. Nach Stehen über Nacht bildete sich ein Niederschlag. Dieser wurde abfiltriert, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 86 g 1-Piperidinocyclohexancarbonitril mit dem Schmelzpunkt 65 bis 68°C.

Ein Grignard-Reagens wurde hergestellt durch tropfenweise Zugabe von 85 g p-Bromtoluol, gelöst in trockenem Aether zu 13 g Magnesium-Spänen, ebenfalls in trockenem Aether. Es entstand ein schwerer Niederschlag. Nach der Zugabe blieb das Reaktionsgemisch 3 Stunden stehen. Der Komplex wurde mittels konzentrierter Ammoniumchloridlösung zersetzt. Es entstanden zwei Schichten. Aus der Aether-Schicht wurde das p-Tolyl-Analoge des Phencyclidins mittels wässriger Salzsäure extrahiert. Um die freie Base zu erhalten, wurde Ammoniak und Aether zugegeben und die ätherische Lösung destilliert. Die Ausbeute betrug 40 %, berechnet auf Carbonitril. Der Schmelzpunkt war 67°C. Das Hydrochlorid hatte einen Schmelzpunkt von 217°C. Die Elementaranalyse ergab: C: 73,5 %; H: 10,1 %; N: 4,9 %; Cl: 12,2 %. TLC ergab  $R_f$ -Werte von 0,2 (saures  $Al_2O_3$ /Chloroform) und 0,7 (neutrales  $Al_2O_3$ , Chloroform/Benzol 1:1).

409808/1147

Beispiel 3

Herstellung von N-Aethyl-1-phenylcyclohexylamin.

Eine Lösung von 76 g (0,5 Mol) Cyclohexylidenäthylamin wurde mit Phenyllithium umgesetzt. Hierzu wurden 236 g (1,5 Mol) Phenylbromid und 25 g Lithiumband in 800 ml Äther unter gelindem Rückfluss gehalten. Das Gemisch wurde unter Erwärmung 30 Minuten gerührt und dann schnell filtriert. Das Filtrat wurde vorsichtig auf zerkleinertes Eis gegossen. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet und fraktioniert destilliert.

Beispiel 4

Herstellung von N-Methyl-1-phenylcyclohexylamin.

Aus 36,4 g (5,2 g-Atom) Lithiumdraht und 376 g (2,4 Mol) Brombenzol wurde in einer Gesamtmenge von 1900 ml Äther Phenyllithium hergestellt. Während 45 Minuten wurden 165 g (1,48 Mol) N-Cyclohexylidenmethylamin, gelöst in 300 ml wasserfreiem Äther, zugegeben. Nach 3 Stunden Rückfluss wurden 1,5 l Wasser zugegeben, dann die Äther-Schicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen und mit  $MgSO_4$  getrocknet. Nach Entfernung des Äthers wurde der Rückstand destilliert. Mit 65 % Ausbeute erhielt man 298 g des Produkts mit dem Siedepunkt 76 bis 78°C (150:µ). Die Infrarot-Analyse ergab keine Absorptionscharakteristik für die C-N-Bindung.

Zur Herstellung des Hydrochlorids wurde die in Äther gelöste Base mit HCl behandelt. Das Hydrochlorid hatte den Schmelzpunkt 185 bis 186°C. Die Analyse, berechnet für  $C_{13}H_{20}ClN$  ergab:

C: berechnet 69,16, gefunden 69,09

H: berechnet 8,93, gefunden 8,90.

Beispiel 5

Herstellung von N,N-Dimethyl-1-phenylcyclohexylamin.

188 g (0,993 Mol) N-Methyl-1-phenylcyclohexylamin wurden mit

102 g (2,22 Mol) Ameisensäure gemischt und mit 87 g 38%igem Formaldehyd versetzt. Es erfolgte eine heftige exotherme Reaktion. Das Reaktionsgemisch wurde dann noch eine Stunde auf dem Dampfbad erwärmt und darauf mit 5 n NaOH alkalisch gemacht und mit Aether extrahiert. Nach Trocknung der Lösung und Entfernung des Aethers wurde der Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhielt 168 g des Produkts. Ausbeute 83 %, Siedepunkt 96 bis 98°C, 50 bis 60  $\mu$ . Die Flüssigkeit kristallisierte schnell. Der Schmelzpunkt der Kristalle betrug 42 bis 44°C.

In der Tabelle I sind die physikochemischen Daten von Verbindungen angegeben, in denen  $R_1$  Wasserstoff oder niederes Alkyl und  $R_2$  niederes Alkyl bedeuten oder  $R_1$  und  $R_2$  gleich  $C_4H_8$  ist und  $R_3$  gleich Phenyl ist.

Tabelle I

Nr.	$R_1$	$R_2$	FP (°C)	A	$R_f$	B
1	H	$CH_3$	186	0,2		0,3
2	$CH_3$	$CH_3$	166	0,3		0,5
3	H	$C_2H_5$	235	0,2		0,3
4	H	$i-C_3H_7$	233	0,5		0,7
5	$-C_4H_8-$		238	0,4		0,5

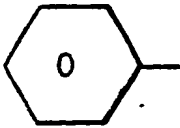
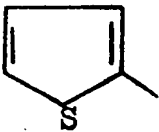
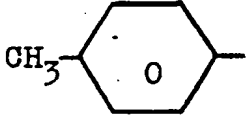
A: saures  $Al_2O_3$  (Woelm) - Chloroform

B: neutrales  $Al_2O_3$  (Woelm) - Chloroform

In analoger Weise wurde eine Reihe anderer Derivate hergestellt, deren Daten in der Tabelle II angegeben sind.



Tabelle II

Nr.	R-	FP (°C)	R <sub>f</sub> (T.L.C.)
1		229	o,4(A); o,5(B)
2		184	o,4(A); o,8(B)
3		217	o,2(A); o,7(B)
4	CH <sub>2</sub> =CH-	218	o,2(A); o,4(B)
5	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -	110	o,4(A); o,8(B)
6	HC≡C-	247	o,3(A); o,7(B)
7	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	221	o,3(A); o,6(B)

A: saures Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Woelm) - Chloroform

B: neutrales Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Woelm) - Chloroform/Benzol, 1:1

C: SiO<sub>2</sub> (Woelm) - Methanol/Methylenchlorid/Essigsäure 1:1:1

Mit den Wirkstoffen der Erfindung wurden Augenlösungen zubereitet und die Wirkung bei Änderungen der Konzentration, des pH-Wertes und anderer Faktoren festgestellt. Es wurde gefunden, dass die besten Wirkungen bei einem pH-Wert von etwa 7,0 bis 8,0 eintritt. Oberhalb von pH 8,0 ist die Löslichkeit der Verbindungen nicht ausreichend.

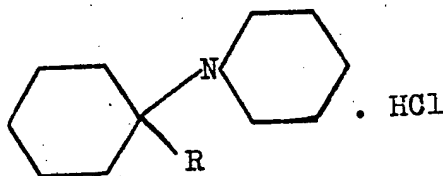
Die Versuche wurden zuerst an den Augen von Testtieren, wie

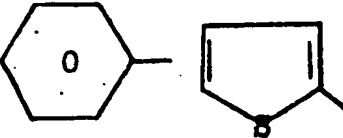
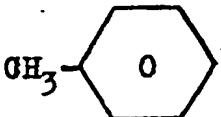
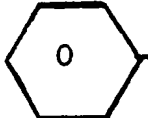
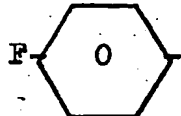
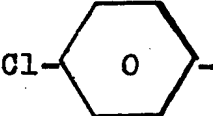
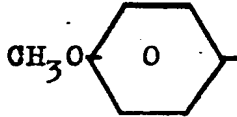
Mäusen und Guinea-Schweinen, dann von Affen und schliesslich von Menschen durchgeführt.

Lösungen von pH 7,4 (0,1 m Phosphatpuffer) von verschiedenen Phencyclidin-Derivaten wurden bei verschiedenen Konzentrationen getestet. Für die mydriatische Wirkung war eine minimale Konzentration des Phencyclidins von  $10^{-4}$  m erforderlich. Das Einsetzen der Wirkung erfolgte etwa 2 Minuten nach der Applikation in Form von Tropfen direkt in das Auge. Hingegen beträgt die Einsetzzeit bei  $10^{-4}$  m Atropin etwa 10 Minuten. Die Dauer der maximalen Wirkung betrug etwa 15 Minuten und danach erfolgte während weiterer 15 Minuten ein Abklingen zum Normalzustand. Einen Antagonismus gegen cholinergische Verbindungen erzielt man mit Phencyclidin, nicht aber mit Atropin. Die Wirkungsdauer des Atropins bleibt für mehr als zwei Stunden erhalten. Bei einer Konzentration von  $10^{-2}$  m erreicht man mit Phencyclidin eine Anästhesie des Augapfels. Atropin zeigt diese Wirkung nicht.

Gleiche Versuche wurden mit verschiedenen Derivaten und Analogen des Phencyclidins durchgeführt und die Ergebnisse von einigen von diesen sind in der Tabelle III dargestellt.

Tabelle III



Verbindung	Einsetz zeit	Grad der Wirkung	Dauer (Min.)	Antagonis- mus
<u>Gruppe I (<math>10^{-3}</math> m)</u> R= <div>  </div>	2	Maximum	10-15	1. $10^{-4}$ m AcCh 2. $5 \times 10^{-3}$ m THA
<div>  </div>				
<u>Gruppe II (<math>10^{-2}</math> m)</u> R= <div> <math>\text{CH}_2=\text{CH}-</math>  <math>\text{CH}_2=\text{CHCH}_2-</math>, <math>\text{C}_2\text{H}_5-</math>,  <math>\text{NO}-</math>,  </div>	2	70 % des Maximums	4	$10^{-6}$ m AcCh
<u>Gruppe III (<math>10^{-2}</math> m)</u> R= <div>    </div>				

Inaktiv als Mydriatikum

Die Lösungen waren in Phosphatpuffer (pH 7,4). Aus der Tabelle III geht hervor, dass die stärkste Wirkung die Verbindungen der Gruppe I zeigten, nämlich Phencyclidin, das Thienyl-Derivat, das p-Methyl-Derivat (R = Toly) und das Acetylenyl-Derivat. Die Tropfen wurden auf Mäuseaugen aufgebracht, ein Auge diente zum Kontrollversuch. Die Prüfung erfolgte mit einem Binokularmikroskop mit 20-facher Vergrößerung unter starker Beleuchtung.

Die folgende Tabelle zeigt die Auswirkung der pH-Änderung auf

den mydriatischen Effekt.

Tabelle IV

Abhängigkeit des mydriatischen Effekts vom pH-Wert

pH	<u>Phencyclidin (m)</u>		Atropin (m)			
	HCl	OH <sub>3</sub> I	SO <sub>4</sub>		OH <sub>3</sub> I	
	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup> 10 <sup>-3</sup>
5	-	-	-	-	+	++
6	-	-	nicht	-	++	nicht ++
7	+	++	aktiv	++	++	aktiv ++
8	++	++		++	++	++

(-): nicht aktiv

(+): aktiv

(++): sehr aktiv

Aus der Tabelle IV ist ersichtlich, dass bei einem pH-Wert unterhalb 7,0 der mydriatische Effekt verschwindet und dass die Quaternisierung ebenfalls zum Verlust des mydriatischen Effekts führt.

Es steht also fest, dass Phencyclidin und gewisse Derivate von ihm, insbesondere die 2-Thienyl-, die p-Tolyl- und die Aethinyl-Derivate wirksame Mydriatika sind und dass diese Verbindungen gegenüber dem konventionellen Mydriatikum Atropin verschiedene Vorteile bringen. Das Einsetzen der maximalen Wirkung erfolgt in sehr viel kürzerer Zeit (weniger als 5 Minuten, bei Atropin hingegen bis zu 30 Minuten). Die Wirkungsdauer ist vergleichsweise kurz, sie beträgt etwa 15 Minuten vom Zeitpunkt der maximalen Wirkung und sinkt nach weiteren 15 Minuten bis zum Normalzustand ab, während dies bei Atropin mehr als 2 Stunden dauert. Wenn das menschliche Auge mit Atropin behandelt wird, ist der Patient an vielen normalen Tätigkeiten für längere Zeit verhindert,

409808/1147

ORIGINAL INSPECTED

z. B. ist das Führen eines Kraftfahrzeugs erst nach ein bis zwei Tagen möglich. Bei Anwendung von Phencyclidin oder seiner Derivate ist diese Ausfallzeit sehr viel kürzer und der Patient kann kurze Zeit nach der ärztlichen Untersuchung die normalen Tätigkeiten wieder ausüben. Falls die Dauer der Wirkung für die Untersuchung bzw. Behandlung zu kurz ist, können ohne weiteres die Augentropfen zweimal hintereinander verabreicht werden.

Mit Vorteil wird der aktive Wirkstoff als Salz, insbesondere als Hydrochlorid verwendet. Konzentrationen von etwa 0,02 bis 0,2 % sind befriedigend. Der pH-Wert kann durch jeden annehmbaren Puffer, insbesondere durch einen Phosphat-Puffer auf etwa 7,3 bis 7,7 eingestellt werden. Die Augenlösungen gemäss der Erfindung können auch noch weitere Bestandteile, wie zusätzliche Wirkstoffe oder Hilfsstoffe, z. B. Benzalkoniumchlorid enthalten.

Versuche haben ergeben, dass cholinergische Medikamente eine ausgesprochene antagonistische Wirkung gegen die mydriatische Aktivität der erfindungsgemässen Verbindungen haben. Der Antagonismus wurde geprüft mit einer Reihe von Verbindungen der obigen allgemeinen Formel und die Ergebnisse mit Phencyclidin werden nachfolgend angegeben. Cholinergische Medikamente können also als wirksame Gegenmittel gegen die Wirkung der erfindungsgemässen Verbindungen angewendet werden.

Tabelle V

Cholinergische Medikamente als Gegenmittel gegen die mydriatische Aktivität von Phencyclidin

Mittel	Dosis (1) (m)
A. Acetylcholin-Antagonist	
1. Oxotremolin	$6 \times 10^{-4}$
2. Arecolin	$1 \times 10^{-3}$
3. 3-Acetoxychinuoclidin	$1 \times 10^{-1}$

## B. ChE-Inhibitor

4. Eserin

 $1 \times 10^{-6}$ 

5. Tacrin

 $1 \times 10^{-1}$ 

6. Phospholin

 $1 \times 10^{-3}$ 

(1) Zur Gegenwirkung gegen  $10^{-2}$  m Phencyclidin (minimale Dosis).

Prüfung der antagonistischen Wirkung.

3 Minuten nach der lokalen Applikation von  $10^{-2}$  m Phencyclidin (pH = 8,0, 0,1 m Phosphatpuffer) wurde ein Tropfen der zu testenden, gepufferten Medikamentenlösung in dasselbe Auge getropft. Dann wurde der Pupillendurchmesser gemessen (Binokularmikroskop, x 40) und berechnet als Prozent des gesamten Augendurchmessers.

Zeit nach lokaler Applikation  
von  $10^{-2}$  m Arecolin

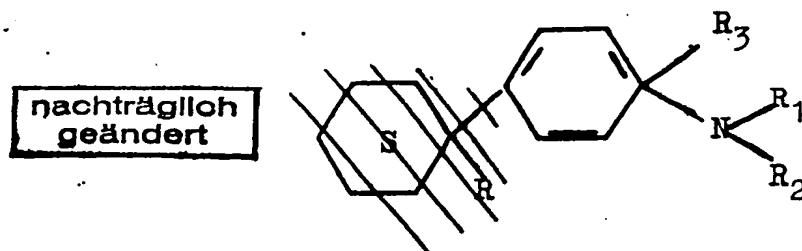
Pupillendurchmesser  
(%)

0	92
1	88
2	80
3	74
4	67
5	62
6	56
7	53
8	51
9	48
10	47.

## Patentansprüche

44

- ① Präparat zur Augenbehandlung mit mydriatischer und/oder lokalanästhetischer Wirkung, enthaltend als aktiven Wirkstoff eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der bedeuten:

- $R_1$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit bis zu 4 C-Atomen,  
 $R_2$  eine Alkylgruppe mit bis zu 4 C-Atomen oder die Gesamtgruppe  $NR_1R_2$  ist eine Piperidin-, Pyrrolidin- oder Hexamethyleniminogruppe,  
 $R_3$  eine Phenyl-, Thienyl-, Alkyl-, Vinyl-, Acetylenyl- oder p-Tolylgruppe.
2. Präparat nach Anspruch 1 in Form einer Lösung mit einem Gehalt von etwa 0,02 bis 0,2 Gew.-% des aktiven Wirkstoffs.
3. Präparat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der aktive Wirkstoff Phencyclidin, 1-(1-(2-Thienyl)-cyclohexyl)-piperidin, 1-(1-p-Tolylcyclohexyl)-piperidin, 1-(1-Allylcyclohexyl)-piperidin oder 1-(1-Aethinylcyclohexyl)-piperidin oder ein Salz dieser Verbindungen ist.
4. Präparat nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der aktive Wirkstoff in Form des Hydrochlorids ist.

5. Präparat nach Anspruch 1 bis 4, das auch eine lokalanästhetische Wirkung hat, dadurch gekennzeichnet, dass der aktive Wirkstoff in einer Konzentration von 0,02 bis 0,2 Gew.-% vorliegt.

ORIGINAL INSPECTED

409808/1147

---